

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-505151

(43) 公表日 平成8年(1996)6月4日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>  
C 0 7 C 317/44  
315/02

識別記号  
7419-4H  
7419-4H

F I

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平6-515524  
(86) (22) 出願日 平成5年(1993)12月21日  
(85) 翻訳文提出日 平成7年(1995)5月23日  
(86) 國際出願番号 PCT/US93/12444  
(87) 國際公開番号 WO94/21603  
(87) 國際公開日 平成6年(1994)9月29日  
(31) 優先権主張番号 07/996, 342  
(32) 優先日 1992年12月23日  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 スミスクライン・ビーチャム・コーポレイション  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19406-0939、キング・オブ・ブルシア、スウェードランド・ロード709番、ビー・オー・ボックス1539、ユー・ダブリュー2220、コーポレート・インテレクチュアル・プロパティ  
(72) 発明者 ウエブ、ケビン・スコット  
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19460、フェニックスビル、パウダー・ホーン・ドライブ1415番  
(74) 代理人 弁理士 青山 葵 (外1名)  
最終頁に続く

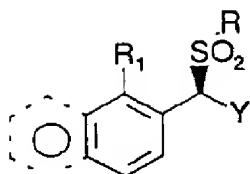
(54) 【発明の名称】 スルホンの製造方法

(57) 【要約】

12. 5%水性アセトン中のオキソンを使用し、重炭酸ナトリウムでpH 7.5~8.0に緩衝化させて、ある種のスルフィドをスルホキシドまたはスルホンに転換することができる。

## 【特許請求の範囲】

1. 式 I :



(I)

[式中、点線は、ナフチルを形成する第2の芳香環を示し、

$R_1$ は、 $C_8 \sim C_{13}$ —アルキル、 $C_7 \sim C_{12}$ —アルコキシ、置換もしくは非置換のフェニル— $C_4 \sim C_{10}$ —アルキル、置換もしくは非置換のフェニル— $C_3 \sim C_9$ —アルコキシであり、ここで、置換フェニルは、プロモ、クロロ、トリフルオロメチルまたは $C_1 \sim C_4$ —アルコキシで置換されており；

$R$ は、 $-(CH_2)_nA$ 、 $-(CH_2)_nArA$ であり、ここで、 $n$ は、0～6であり、 $Ar$ は、フェニルまたは置換フェニルであり、 $A$ は、 $-(CH_2)_nR_2$ であり（ここで $n$ は、0～6である）、

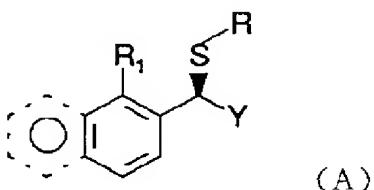
$R_2$ は、 $-COOH$ または $CO_2X$ であり、ここで、 $X$ は、アルカリ金属カチオンであり、

$Y$ は、 $R_2$ または $-CH(R_3)(CH_2)_mR_2$ であり、

$R_3$ は、水素、メチル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、フルオロまたはヒドロキシである]

で示されるスルホンの製造方法であって、

i. 式 A :



(A)

で示される酸のアルカリ金属塩水溶液を製造し、

ii. 重炭酸アルカリ金属を使用して、該溶液をpH 7～8.5に緩衝化し；

iii. 水に対して10～15重量%の量のケトン共溶媒を添加し；

iv. 1～1.5当量のオキソン(Oxone®)を添加し；

v. 10°C～50°Cの温度で30分～2時間、反応を行うことからなることを特徴とする製造方法。

2. 水酸化アルカリ金属がNaOHである請求項1記載の製造方法。

3. 重炭酸アルカリ金属が重炭酸ナトリウムであり、pHの範囲が7.5～8.0である請求項3記載の製造方法。

4. ケトンがアセトンである請求項2記載の製造方法。

5. 式Iで示されるスルフィドがフェニル基であり、Rが4-カルボキシフェニルである請求項4記載の製造方法。

6. i. 2. 1当量のNaOHを含有する水に溶解したスルフィドを溶解し、ii. 過剰の重炭酸ナトリウムを添加し、

iii. 12.5%アセトン／水溶液(容量／容量)を調製するのに充分な量のアセトンを添加し、

iv. 1.35当量のオキソン(Oxone®)を添加し、次いで、

v. 室温で1時間、該混合物を攪拌することからなる、スルフィドである(R\*, S\*)-β-[ (4-カルボキシフェニル)チオ]-α-メトキシ-2-(8-フェニルオクチル)ベンゼンプロパン酸をスルホンである(R\*, S\*)-β-[ (4-カルボキシフェニル)スルホニル]-α-メトキシ-2-(8-フェニルオクチル)ベンゼンプロパン酸に酸化するための請求項5記載の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## スルホンの製造方法

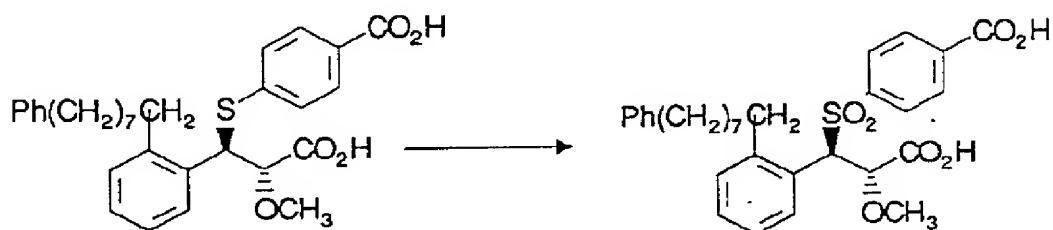
発明の範囲

スルフィドを、重炭酸塩によりpH約7.5~8.0に緩衝化した水／ケトン共

溶媒系中でオキソン(Oxone<sup>®</sup>)を使用して、スルホキシドまたはスルホンに変換した。

背景

一連のアラキドン酸代謝産物からなるペプチド系ロイコトリエンLTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>およびLTE<sub>4</sub>は、細胞および組織生物学にて重要な役割を果たすことが判明している。特に、これらのロイコトリエン(C<sub>4</sub>、D<sub>4</sub>およびE<sub>4</sub>)は、現在、これらのアレルギー性喘息のうち種々の即時型過敏症に直接関係すると考えられる。新規ペプチドロイコトリエンレセプター拮抗薬である(R\*,S\*)-β-[  
(4-カルボキシフェニル)スルホニル]-α-メトキシ-2-(8-フェニルオクチル)ベンゼンプロパン酸が見いだされ、次いで、気管支喘息の治療のための候補として選択された。この化合物およびその製造方法は、まず、スルフィドを製造し、次いで、m-ペルクロロ安息香酸で処理してスルホンを得たことを記載している欧州特許出願第90306438.4号に開示されている。該反応をスキームIに示す。

スキーム I

新規薬物試験についての合成をスケールアップする努力は、スルフィドをスルホンに酸化する新規方法のための研究に至る。多くの試薬は、このタイプの酸化についての文献において知られているが、それぞれ、この一般的な構造式の化合

物をキログラムの単位の量で合成するのに適しないのは明らかである。必要なものは、スケールアップに柔軟に対応する酸化、実施操作の容易さ、および環境的に健全であることだった。

いくつかの酸化方法が、この一連の化合物のための最適な条件を見いだすのに研究された。以下の解決法が研究された：

30%過酸化水素の存在下でのタンクステン酸ナトリウム・二水和物の使用が試みられた。スルホキシドおよびスルホン（3：1）の混合物が得られ、長期加熱（60°C）（引用文献を挿入）は、HPLC（25%（PAR））によって明らかのように、主として望ましくない不純物を生成した。別法として、モリブジン酸アンモニウム（VI）・4水和物および30%過酸化水素〔アマレル, エム・ジェイ（Amarel, M. J.）、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティ（J. Chem. Soc.）（c）1969、2495〕は、むしろ鈍い反応であることが判明した。室温で96時間後、該反応は、16%のスルホキシド中間体が残存し、不完全であった。高温でのこの同一反応は不成功であり、所望の生成物は、該反応条件に対して不安定であることが判明した。

氷酢酸中の過ホウ酸ナトリウム〔マキロープ, エイ（McKillop, A.）；タービン, ジェイ・エイ（Tarbin, J.A.）、テトラヘドロン・レターズ（Tetrahedron Lett.）1983、24（14）、1505〕は、少量のスルホンの合成の有効かつ有用な方法であることが証明された。しかしながら、キログラム単位での変換の場合、該薬物の物理特性により、氷酢酸中の過ホウ酸ナトリウムの使用は、許容できなかった。反応条件のいくつかの変更が、実行でき、かつ、信頼性のある方法を得るのに研究されたが、酢酸をギ酸（88%または96%）または50%水性メタノール（酸触媒下）に代えることは、スルフィドのスルホンへの完全な変換を行うには、効果的ではなかった。

50%水性メタノール中のオキソン（Oxone®）〔トロスト, ビー・エム（Trost, B.M.）；カーラン, ディ・ピー（Curran, D.P.）、テトラヘドロン・

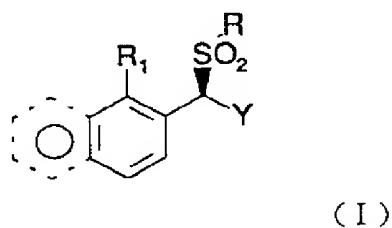
レターズ、1990、31（26）、3685〕または50%水性アセトン〔ヴォルクマン, アール・エイ（Volkmann, R.A.）；ケルボー, ピー・アール（Kelba

ugh, P. R.) ; ネイソン, ディ・エム (Nason, D. M.) ; ジェイシス, ヴィ・ジェイ (Jasys, V. J.) 、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 、1992、57、4352] が、スルフィド酸化について使用されるが、ここで目的とするスルホンの酸化のための有用な方法ではなかった。インコンシンステンシー純度のわずか 65~70% の単離収率で、所望のスルホンを製造するために、相間移動触媒、ゆるやかな加熱 (55°C) および過剰の酸化剤が必要とされた。テトラ-n-ブチルアンモニウムオキソ [トロスト, エム・エム (Trost, M. M.) ; ブラスロー, アール (Braslaw, R.) 、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 、1988、53、532] は、この塩を製造するために必要とされた多量の固体によって実行できないと思われた。

取り締まり機関に許容される塩の形態を得る方法を見いだす試みが、共溶媒を使用する炭酸塩緩衝化水性系が大成功を付与するという知見をもたらした。結果は、pHを緩衝化するための炭酸塩および共溶媒としてのケトンを使用するオキソをベースとした酸化系であった。エピマー化は、該反応条件下では見られず、さらに、桂皮酸誘導体に至るスルホニル酸基の脱離は、生じなかった。

#### 発明の概要

式 I :



[式中、点線は、ナフチルを形成する第2の芳香環を示し、

R<sub>1</sub>は、C<sub>8</sub>~C<sub>13</sub>-アルキル、C<sub>7</sub>~C<sub>12</sub>-アルコキシ、置換もしくは非置換のフェニル-C<sub>4</sub>~C<sub>10</sub>-アルキル、置換もしくは非置換のフェニル-C<sub>3</sub>~C<sub>9</sub>-アルコキシであり、ここで、置換フェニルは、ブロモ、クロロ、トリフルオロ

メチルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>-アルコキシで置換されており；

Rは、 $-(C_2H_2)_nArA$ または $ArA$ であり、ここで、nは、0～6であり、  
Arは、フェニルまたは置換フェニルであり、Aは、 $-(C_2H_2)_nR_2$ であり（こ  
こでnは、0～6である）、

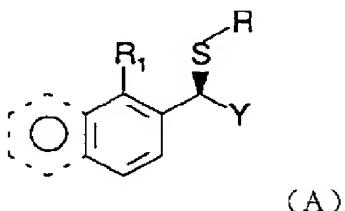
$R_2$ は、 $-COOH$ または $CO_2X$ であり、ここで、Xは、アルカリ金属カチオ  
ンであり、

Yは、 $R_2$ または $-CH(R_3)(C_2H_2)_mR_2$ であり、

$R_3$ は、水素、メチル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、フルオロまたはヒドロキシであ  
る】

で示されるスルホンの製造方法であって、該製造方法は、

i. 式A：



で示される酸のアルカリ金属塩水溶液を製造し、

ii. 重炭酸アルカリ金属を使用して該溶液をpH7～8.5に緩衝化し；

iii. 水に対して10～15重量%のケトン共溶媒を添加し；

iv. 1～1.5当量のオキソン(Oxone®)を添加し；

v. 10°～50°Cの温度で30分～2時間、反応を行うことからなる。

式Iおよび式Aにおいて、フェニルまたはナフチル基は、いずれも存在するこ  
とができる。ナフチルは、中央に円を有する点線の使用によって表され、式Iお  
よびAのその部分は、フェニルの場合は存在しなくてもよく、ナフチル基の場合  
は、存在する。本発明は、化合物の両方の場合を包含するものである。

式Aで示されるスルフィドは、文献、特に、特許文献中に見つけることができる。  
Rがアルキル酸である化合物は、米国特許第4,820,719号および第  
4,874,792号に開示されている。Rが5員環の複素環式環の基である式  
A化合物は、米国特許第5,135,938号に開示されている。Rが6員環の  
アリー

ルまたはヘテロアリール基であるスルフィドは、欧洲特許出願第90306438.4号に開示されている。点線がナフチルを示す化合物は、欧洲特許出願第91908637.1号に開示されている。全ては、あたかも本明細書に記載されているかのように、全て、引用によって一体化される。

本発明において最も関心のある化合物は、Rが4-カルボキシフェニルである化合物である。これらのスルフィドの製造方法は、欧洲特許出願第91908637.1号に開示されている。最も関心のある酸化は、スルフィドである(R\*, S\*)-β-[ (4-カルボキシフェニル) チオ)-α-メトキシ-2-(8-フェニルオクチル) ベンゼンプロパン酸をその対応するスルホンである(R\*, S\*)-β-[ (4-カルボキシフェニル) スルホニル)-α-メトキシ-2-(8-フェニルオクチル) ベンゼンプロパン酸に転換する酸化である。これらの化合物は、両方とも、欧洲特許出願第91908637.1号に開示されている。この出願において、スルホンは、スルフィドを約2当量のm-ペルクロロ安息香酸で処理することによって製造された。

この方法では、まず、アルカリ金属塩の形態のスルフィドの水溶液を製造する。これは、水に、存在するアルカリ金属塩を単に溶解させることによって、または、アルカリ金属塩基、例えば、アルカリ金属の水酸化物の溶液に遊離酸を溶解させることによって行われる。遊離酸を塩基に溶解させる場合、最低2当量の塩基を使用すべきである。分子中の酸性官能当たり少なくとも1当量の塩基を使用するのが好ましく、全ての酸の基の完全なイオン化が達成されるように過剰の塩基が好ましい。カチオンとして、好ましいイオンは、ナトリウムである。水酸化ナトリウムは、好ましい水酸化アルカリ金属である。

次に、緩衝化剤を添加して、pHを調節する。重炭酸イオンが好ましく、特に、スルフィド塩のカチオンと同一のカチオンを有する重炭酸塩である。ここでは、重炭酸ナトリウムが好ましい。溶液をpH約7.0~8.5、好ましくは、7.5~8.0に緩衝化するのに充分な量の重炭酸塩を添加する。

次いで、10~15%の量の水混和性ケトンの形態の共溶媒を添加する。ジメチルまたはジエチルケトンなどの簡単なケトンを使用してもよい。好ましいケト

ンは、アセトンである。好ましい量は、約1.2.5%である。これらの数字は、用量／用量に基づいて測定される。

次いで、オキソン（Oxone®）（ペルオキシモノ硫酸カリウム）を添加する。この酸化剤は、いくつかの供給者、例えば、U.S.A.のアルドリッヂ・ケミカル・カンパニー（Aldrich Chemical Company）から市販品として入手可能である。過剰のオキソン（Oxone®）を添加する。好ましくは、過剰とは、1.1～1.5当量の範囲であるが、1.5当量を超える添加量は、スルフィドのスルホンへのコスト効果的な転換についてほとんど達成しないと思われるにもかかわらず、1.5当量を超える量を使用することもできると解される。最適な量は、約

### 1.35当量のオキソン（Oxone®）であると思われる。

この改良方法の特性の1つは、高温が反応を行うために必要ではないということである。該反応は、室温またはその付近で行うことができる。50°Cより高い温度を使用する場合、反応が室温で1～2時間のうちに高収率で完了されるとすれば、そうすることにおける利益は、全く認知されない。

前記工程の各々において、本発明を行う方法の一部として、混合または攪拌のいくつかの形態を使用することができる。

クロマトグラフィーなどのいくつかの手段によってモニターすることができる、反応を完全に行わせしめる期間の後、還元剤、例えば、亜硫酸水素ナトリウムを添加することによって急冷し、スルホンを塩として回収することができる。別法としては、反応を急冷した後、該溶液を酸性にし、これによって、遊離酸を形成する；次いで、望ましいいずれかの方法で回収する。

以下の実施例は、本発明を説明するためのものである。それは、如何なる場合も本発明を限定するものではない。発明者が保有するものについては、請求の範囲に言及される。

#### 実施例

##### 実施例1

(R\*, S\*)-β-[ (4-カルボキシフェニル)スルホニル-α-メトキシ-2-(8-フェニルオクチル)ベンゼンプロパン酸の製造

磁気搅拌棒を装着した500mLの丸底フラスコに水酸化ナトリウム1.67gおよび脱イオン水30mLを充填した。強く搅拌した塩基性溶液に(R\*,S\*)-β-[ (4-カルボキシフェニル)チオ)-α-メトキシ-2-(8-フェニルオクチル)ベンゼンプロパン酸9.5gを添加した。該懸濁液を、室温で20分間、強く搅拌し、淡黄色溶液を得た。これに重炭酸ナトリウム12.50gおよびア

セトン10mLを添加した。オキソン(Oxone<sup>®</sup>)溶液(4×10<sup>-4</sup>M EDTA 40mL中15.00g)を5分間かけて素早く添加した。得られた懸濁液を、室温で1/2時間、強く搅拌した。試料を取り出し、HPLCによって分析した。該反応を亜硫酸水素ナトリウム(脱イオン水18mL中9.20g)で急冷し、15分間搅拌した。該溶液に酢酸エチル200mLを充填し、6N HCl水溶液35mLでpH2に酸性化した。有機層を合わせ、脱イオン水2×75mL、食塩水1×75mLで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、沪過し、ロータリーエバポレーターを介して濃縮した。粘性油状物を真空ポンプ(0.5 torr)下に48時間置き、60℃に加熱して、標記生成物9.44グラム(94.07%)を得た。

この同一の方法を使用して、式Aで示されるスルフィドのいずれかを式Iで示されるスルホンに酸化することができる。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In national application No. PCT/US93/12444												
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(5) :C07C 31/02, 381/14 US CL :562/426, 427, 429, 431, 432 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 562/426, 427, 429, 431, 432														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)														
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">EP, A, 0,403,249 (FRAZEE ET AL) 19 DECEMBER 1990, see entire document.</td> <td style="padding: 2px;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">Tetrahedron Letters, Vol. 31, No. 26, issued 1990, Quallich et al, "Diastereoselective Oxidation of Sulfides to Sulfoxides with Potassium Peroxymonosulfate", pgs. 3685-3686; see entire document.</td> <td style="padding: 2px;">1-6</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">Journal of Organic Chemistry, Vol. 57, issued 1992, Volkmann et al, "2 Thioalkyl Penems: An Efficient Synthesis of Sulopenem, a (5R,6S)-6(1(R)-Hydroxyethyl)-2-[(cis-1-oxo-3-thiolanyl)thio]-2-penem Antibacterial", pages 4352-4361, see entire document.</td> <td style="padding: 2px;">1-6</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	EP, A, 0,403,249 (FRAZEE ET AL) 19 DECEMBER 1990, see entire document.	1-6	Y	Tetrahedron Letters, Vol. 31, No. 26, issued 1990, Quallich et al, "Diastereoselective Oxidation of Sulfides to Sulfoxides with Potassium Peroxymonosulfate", pgs. 3685-3686; see entire document.	1-6	Y	Journal of Organic Chemistry, Vol. 57, issued 1992, Volkmann et al, "2 Thioalkyl Penems: An Efficient Synthesis of Sulopenem, a (5R,6S)-6(1(R)-Hydroxyethyl)-2-[(cis-1-oxo-3-thiolanyl)thio]-2-penem Antibacterial", pages 4352-4361, see entire document.	1-6
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
Y	EP, A, 0,403,249 (FRAZEE ET AL) 19 DECEMBER 1990, see entire document.	1-6												
Y	Tetrahedron Letters, Vol. 31, No. 26, issued 1990, Quallich et al, "Diastereoselective Oxidation of Sulfides to Sulfoxides with Potassium Peroxymonosulfate", pgs. 3685-3686; see entire document.	1-6												
Y	Journal of Organic Chemistry, Vol. 57, issued 1992, Volkmann et al, "2 Thioalkyl Penems: An Efficient Synthesis of Sulopenem, a (5R,6S)-6(1(R)-Hydroxyethyl)-2-[(cis-1-oxo-3-thiolanyl)thio]-2-penem Antibacterial", pages 4352-4361, see entire document.	1-6												
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.														
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search  17 FEBRUARY 1994	Date of mailing of the international search report  MAR 15 1994													
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer MARGARET J. PAGE jd Telephone No. (703) 308-1235													

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US93/12444

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Tetrahedron Letters, Vol. 22, No. 14, issued 1981, Trost et al., "Chemoselective Oxidation of Sulfides to Sulfones with Potassium Hydrogen Persulfate", pages 1287-1290.	1-6

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,  
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M  
C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG  
, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG), AU, BB, BG, BR, BY, CA,  
CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, L  
V, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU  
, SD, SK, UA, US, UZ, VN